

⑯ 公開特許公報 (A)

昭62-45637

⑯ Int.Cl.¹

C 08 J 9/28

識別記号

102
CEX

厅内整理番号

8517-4F
8517-4F

⑯ 公開 昭和62年(1987)2月27日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑯ 発明の名称 多孔質ポリビニルアルコール含水ゲル微小球

⑯ 特願 昭60-186469

⑯ 出願 昭60(1985)8月24日

⑯ 発明者 玄 丞 然 宇治市小倉町天王24番8号

⑯ 発明者 筱 義 人 宇治市五ヶ庄広岡谷2番地182

⑯ 出願人 株式会社 バイオマテ 大阪市天王寺区玉造元町2番11号
リアル・ユニバース

明細書

1. 発明の名称

多孔質ポリビニルアルコール含水ゲル微小球

2. 特許請求の範囲

1) 微小球の直径が0.1 μm ~ 1 mm、多孔質の孔径が0.01 μm ~ 50 μm 、含水率が40 ~ 95重量%、および圧縮強度が10 K g / cm² 以上である高強度・高含水率多孔質ポリビニルアルコール (PVA) ゲル微小球およびその製造法

2) 高強度・高含水率多孔質PVAゲルの製造が、水と混和しない有機溶媒とか油などの分散剤中にPVA水溶液を攪拌下で注入し、水滴状態を保ったままPVA水溶液を冰点以下の低温にて凍結させた後、0 ~ 10 °Cの低温にて高分子相を結晶化させて得られる特許請求の範囲第1項記載の製造方法

3) 水と混和しない有機溶媒が炭化水素類 (石油

エーテル、リグロイン、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど)、エーテル類 (エチルエーテルなど)、ハロゲン化物 (塩化メチレン、トリクロルエチレン、四塩化炭素など)、また油として動植物の脂肪油 (ゴマ油、カカオ油、綿実油、オリーブ油、ヒマシ油)、シリコーン油、流動バラフィンである特許請求の範囲第2項記載の製造方法

4) PVAがケン化度95モル%、平均重合度が1000以上であり、またPVA水溶液が5 ~ 40重量%の濃度である特許請求の範囲第2項記載の製造法

3. 発明の詳細な説明

【工業上の利用分野】

本発明は、高強度・高含水率でしかも多孔質なPVAゲルの微小球、およびその製造方法に関する。

〔従来の技術〕

含水ゲルとは、水に溶けずに水を包含しているゲルである。そうした含水ゲルは古くから知られているが、近年、機能性材料に対する関心が高まるとともにその性質が注目されるようになってきている。例えば、ソフトコンタクトレンズとか医薬の徐放性担体のような医用材料として用いられている。

医用含水ゲルの高分子素材としては、ポリヒドロキシルエチルメタアクリレート、ビニルビロリドン-メチルメタアクリレート共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリビニルアルコール(PVA)などが知られている。

PVAの濃厚水溶液を室温以下で放置すると粘度が次第に増大し、ついにはゲル化することはよく知られている。しかし、その結果得られるゲルは粘着性を示し、機械的強度は劣る。

そこでPVA含水ゲルの機械的強度を向上させるため、ホルムアルデヒドとかグルタルアルデヒドの架橋剤を用いて化学的にPVAを架橋させる

方法とか、ホウ酸、コンゴーレット、グリセリンなどの増粘剤を添加してPVA水溶液をゲル化させる方法、UV線、電子線、紫外線、などを照射してPVAを架橋する方法、あるいは、チタン、銅、コバルトなどの金属化合物を添加して配位結合化する方法などが提案されている。しかしながら、これらの方法で得られたPVA含水ゲルは高含水性と高強度とのバランスがよくない。すなわち、機械的強度を高めようとすると含水率が低下し、また含水率を高めようとすると機械的強度を犠牲にせざるえない。

添加剤を用いずに高含水率を保持したままPVA含水ゲルの機械的強度を高める試みとして、PVA濃厚水溶液を低温にて短時間で凍結し、ついで室温にて短時間で解凍する方法が提案されている(特開昭50-52296号公報)。しかし、この方法でえられるPVA含水ゲルの機械的強度は満足のいくものではなく、しかも水中に浸漬すると大きく膨潤してしまうという欠点を有している。

一方、PVA水溶液を凍結後融解させることなく、部分的に真空乾燥させる方法も提案されている(特開昭57-130543号公報)。この方法は、ケン化度95モル%以上、粘度平均重合度1,500以上のPVA水溶液を注型したのち-6℃よりも低い温度で凍結成形し、この凍結成形体を融解させることなく部分的に真空乾燥するものである。

また、PVA水溶液を凍結および融解を繰り返すことによる機械的強度の高い含水ゲルの製造法が提案されている(特開昭59-56446号公報)。えられた含水ゲルはゴム状の弾性を有し、上記の凍結・部分真空乾燥で得られた含水ゲルと類似した性質を有する。

さらに、上記の凍結体の部分真空乾燥、あるいは、凍結・融解繰り返し方法の改良法ともいえる、低温結晶化方法が提案されている(第83回ボバール会記録、1938, 91)。得られた含水ゲルは上記の凍結体の部分真空乾燥、あるいは凍結・融解繰り返し法で得られる含水ゲルの物性、

すなわち、高弾性率でしかも高含水率という特性を有していると同時に、その含水ゲルの構造も類似しており多孔質という特徴をもっている。

この多孔質構造は、PVA水溶液を凍結させることにより、高分子相と氷相が相分離を起こすため生じる。従って、上記の3つの方法によりあたえられる高弾性率・高含水率PVAゲルの構造は、界面乾燥法により作成したゲル試料の走査型電子顕微鏡観察によると、約3μ以上の孔径をもつ多孔性を有する。しかし、これら特許での製造方法において、板状、円筒状あるいは球状(4mm)の成型体については言及されているものの、1mm以下の微小球については述べられておらず本発明の製法についても全く言及されていない。

高分子微小球は、その粒子表面積が大きいこととか表面に種々の官能基を付与できるため、酵素とか細胞の固定化担体としての利用あるいは抗体を結合した免疫微小球として細胞の識別・分離、診断等への生医学的応用に期待されている。これらの目的に用いられる疎水性高分子化合物として

はボメタクリル酸メチル、ポリスチレンなどであり、一方、親水性高分子化合物としてはポリメタクリル酸2-ヒドロキシルエチル、ゼラチン、ポリビニルアルコールなどが知られている。しかし、これら親水性高分子からの微小球の製造において、架橋剤の添加が必須となっている。これらの架橋剤は生体とか酵素にとって毒性を示すものがほとんどである。

PVA微小球ゲルについては既に知られている（人工臓器13巻2号993頁1984年）。しかし、この微小球ゲルの詳細な製法は明らかでないが、走査型顕微鏡による表面構造は平滑であり、本発明のように多孔質構造ではなく、従って、含水率も高くないうえに機械的強度も低いものである。一方、PVAマイクロカプセルの製法も既に知られている（特開昭55-15681号公報）。このPVAマイクロカプセルも製造において架橋剤が使用されており、また、表面も平滑で機械的強度の低いものである。表面が平滑であると表面積に限界があり、また、機械的強度が低いと反応

器の充填率を上げることができない等の欠点が生じる。さらに、架橋剤の使用が必須なため、残留架橋剤の生体、酵素、細胞等への毒性の問題が強される。

【発明が解決しようとする問題点】

本発明者らは、従来のPVA微小球の欠点、とくに表面積の限界と低機械的強度、さらに製造時における架橋剤の使用の問題等を解決するべく鋭意研究を重ねた結果、PVA水溶液を水と混和しない有機溶媒とか油などの分散剤中に攪拌下で注入し、水滴状態を保ったまま、凍結・低温結晶化させることにより、高強度・高含水率でかつ多孔質のPVA微小球の得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【問題点を解決するための手段】

本発明は、直径が0.1μm～1mmの範囲、多孔質の孔径が0.01μm～50μmの範囲、圧縮強度が10kg/cm²以上でしかも含水率

が40～95重量%の範囲である高強度、高含水率、多孔質PVAゲル微小球に関する。かかる高強度、高含水率でしかも多孔質であるPVAゲル微小球は、PVA水溶液を水と混和しない有機溶媒や油などの分散剤中に攪拌下で注入し、水滴状態を保ったまま、凍結・結晶化させることにより得ることができる。

【作用】

本発明の多孔質PVAゲル微小球は含水性および機械的強度のいずれにもすぐれたものである。かかる、すぐれた多孔質ゲル微小球が得られる理由は、まず水と混和しない有機溶媒あるいは油などの分散剤中で水滴状態に保たれたPVA水溶液が、冰点以下で凍結することにより、PVAの高分子相と氷相とに分離して相分離構造体が形成され、その結果PVA分子鎖の局所濃度が高まるとともにPVA分子鎖間で二次結合が生じて結晶核が形成されるためと考えられる。ついで、この凍結体を0～10℃にて10時間以上放置すると、

氷相の解凍と同時にPVAの結晶化が進み、その際に形成される微結晶が架橋点となって、それらの間際に氷相が充填しているものと考えられる。

【実施例】

本発明に用いるPVAは、ケン化度95モル%以上、好ましくは97モル%以上、とくに99モル%以上のものが好ましい。これより低いケン化度、たとえば85モル%以下では軟弱なゲルが得られるにすぎない。平均重合度は粘度平均で1,000以上とくに、1,700以上のものが好ましい。PVAの重合度が低下するとともに、得られるゲルの強度も低下するため、通常市販されている重合度1,700～2,000程度のものでよい。しかし、強度、含水率ならびに耐熱水性を高める必要のある場合は、3,000～10,000の高重合度PVA、あるいはシンジオタクト構造やアイソタクト構造に富むPVAを使用するのが好ましい。

本発明において用いられる水と混和しない有機

溶媒が炭化水素類（石油エーテル、リグロイン、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど）、エーテル類（エチルエーテルなど）、ハロゲン化物（塩化メチレン、トリクロルエチレン、四塩化炭素など）、また油として動植物の脂肪油（ゴマ油、カカオ油、錦葵油、オリーブ油、ヒマシ油）、シリコン油、流動パラフィンなどである。

本発明においては、まずPVA水溶液を調製するのであるが、PVA濃度としては目的とする強度や含水率に応じて5～40重量%の範囲に調製するのがよい。このような濃厚溶液の調製は、一般にPVAを加熱溶解させることにより行なわれるが、単に搅拌下での加熱あるいはオートクレープや電子レンジを用いてもよい。

完全に溶解させたPVA水溶液を搅拌下で水と混和しない有機溶媒あるいは油などの分散剤中に注入することにより、水滴状態を形成させるのであるが、この水滴サイズが最終生成ゲル微小球のサイズにほぼ一致するので、目的に応じて水滴サイズを調製する必要がある。この水滴サイズは、

PVA水溶液の粘度と搅拌速度で制御することができる。搅拌速度は通常200～2000RPMであるがPVA水溶液の粘度が高い場合2000RPM以上の搅拌速度が好ましい。さらに、1μm前後の微小球を作成する場合には超音波ホモナイザーを用いるのが好ましい。

水と混和しない有機溶媒あるいは油などの分散剤中で、PVA水溶液を水滴状態に保ったまま、冰点以下に凍結させる。凍結温度はPVA水溶液が充分に凍結しさえすればよく、-5°C以下が好ましいが、充分に凍結するのに要する時間の点から、とくに-20°Cでおこなうのが好ましい。また凍結時間は5時間以上、通常は10～24時間である。この凍結操作により水が氷結し、PVAの高分子相が分離して相分離構造体が得られる。ついで凍結相分離構造体を0～10°Cに放置し、PVAをさらに結晶化させて最終ゲル微小球を得るのであるが、放置時間は10時間以上が好ましい。放置時間が10時間より短かい場合には結晶化が不充分であり、高強度のゲルは得られない。

さらに機械的強度を高めたい場合には、凍結部分脱水操作、あるいは凍結・融解反復操作を行ってもよい。

ゲル微小球の生成後、水と混和しない有機溶媒あるいは油の除去は、多量の水中に投入し水洗することによって行われる。あるいは、ゲル微小球を乾燥することによって除去しそれを再び水中に浸漬させることにより含水させてもよい。この場合の乾燥処理手段としては風乾だけでもよいが真空乾燥を併用すると乾燥が単時間で終了することになる。

この乾燥過程時に結晶化が若干進むため、機械的強度がそれだけ向上し、また温度を上げることによってさらに結晶化度を高めることもできる。しかし、結晶化度が高くなると含水率が逆に低くなるので、目的に応じて乾燥・含水工程を数回反復することも可能である。

さらに、得られた高強度、高含水率、多孔質PVAゲル微小球の被覆および寸法安定性、耐熱性、機械的強度などの向上のため、減圧下あるいは窒

素、アルゴンなどの不活性ガス雰囲気下や水中での放射線照射も可能である。

本発明の高強度、高含水率多孔質PVAゲル微小球は使用目的に応じて要求される種々の微小球サイズ、または多孔質孔径を調製することができる。また、多孔質PVAゲル微小球中に酵素、抗体、あるいは動植物の細胞、さらに活性炭、シリカ、水酸アバタイト等の微粉末を化学薬品や放射線、紫外線など全く使用せずに効率よく簡単に固定化できる。さらに、多孔質表面にはOH基が無数に存在するうえ、多孔質であるので表面積が極めて大きい。従って、表面OH基を利用して免疫吸着材や診断用酵素固定化担体、また、微小球中に固定化することによりバイオテクノロジー用材料として、さらに、血液中や体液中の荷重の吸着剤として使用することができる。

つぎに実施例をあげて本発明の高強度、高含水率、多孔質PVAゲル微小球について説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【実施例1】

PVA(ユニチカ製、ケン化度99.5モル%、平均重合度1,700)に第1表に示すPVA水溶液になるよう、オートクレーブ中で110℃にて2時間加熱し、PVA水溶液を調製した。ついで得られたPVA水溶液を第1表に示す分散剤中へ一定の搅拌下で注入し水滴を形成させた後、-20℃のフリーザ中にて1昼夜凍結した後、5℃にて10時間結晶化を行った。結晶化終了後、水洗することにより有機溶媒あるいは油を多孔質PVA微小球から分離除去した。

得られた多孔質PVAゲル微小球につき、つきの測定条件で圧縮強度、含水率および平均微小球サイズを調べた。結果を第2表に示す。

【以下余白】

第1表

実施例 実験番号	PVA濃度 (%)	分散剤	搅拌速度 (RPM)
1	1.0	ヘキサン	500
2	1.5	"	1000
3	1.0	綿実油	1500
4	1.5	"	1000
5	1.0	シリコーン油	1500
6	1.5	"	1000

比較例 実験番号	PVA濃度 (%)	分散剤	搅拌速度 (RPM)
1	1.0	ヘキサン	500
2	1.0	綿実油	500
3	1.0	シリコーン油	500

第2表

実施例 実験番号	圧縮強度 (kg/cm ²)	含水率 (%)	微小球サイズ (μ)
1	2.8	8.3	1.000
2	4.3	7.7	3.00
3	1.9	8.6	1.500
4	3.1	8.1	1.500
5	1.2	8.8	2.00
6	2.6	8.2	5.5

比較例 実験番号	含水率 (%)	微小球サイズ (μ)
1	9.2	1.200
2	6.6	3.00
3	9.5	1.00

(圧縮強度)

(株) 東洋ポールドワイン製、Tensilon/UTM-4-100を用いて圧縮強度100mm/min、温度20℃、相対湿度65%で測定した。尚、試料は微小球であるので、ステンレス製の試料ホールダー中に微小球試料を充填することにより測定した。

(含水率)

実施例1～6および比較例1～3で得られたゲルをドラフト中にて1昼夜風乾し、ついで室温真空乾燥を1昼夜行なって乾燥重量を測定した。

$$\text{含水率} (\%) = \frac{\text{含水時のゲル重量} - \text{PVA重量}}{\text{含水時のゲル重量}} \times 100$$

(微小球サイズ)

(株) 島津製作所製、遠心沈降式粒度分布測定装置(SA-CP3形)を用いて多孔質PVA微小球の平均サイズを求めた。

【比較例】

実施例1と同じような条件でPVA水溶液を調製した後、第1表に示す分散剤中へPVA水溶液を滴下し水滴を形成させた後、-20℃のフリーザ中にて1昼夜凍結し、5℃における結晶化を行なわず、すばやく室温にて解凍を行なった。解凍後、水洗することにより有機溶媒あるいは油をPVA微小球から分離除去した。

得られたPVA微小球の物性値を実施例1と同様な方法にて測定しその結果を第2表に示す。

【実施例2】

第1表の実施例実験番号3で得られた多孔質PVAゲル微小球から、臨界点乾燥法により走査型電子顕微鏡写真用の試料を作製し、その表面状態を走査型電子顕微鏡で観察した。その走査型電子

顕微鏡写真を第1図に示す。図から明らかなごとく、PVAゲル微小球は多孔性を示し、その孔径が10 μm 程度で微小球全体に密に存在している。

第1図

【発明の効果】

本発明のPVAゲル微小球は、高強度、高含水率であるうえに、多孔質であるので、従来のPVAマイクロカプセルの工業用途のほか、バイオテクノロジー用担体としてきわめて有用である。

4. 図面の簡単な説明

第1図は実施例2で製造した多孔質PVAゲル微小球の表面構造を示す走査型電子顕微鏡写真である。

特許出願人

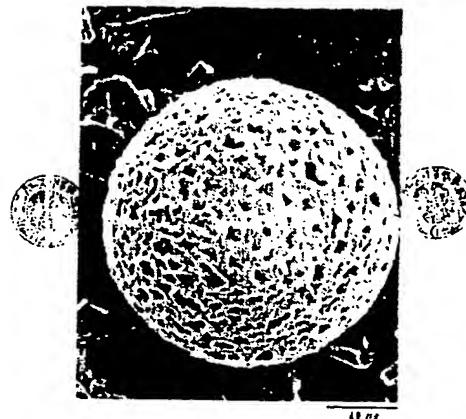
株式会社バイオマテリアル・

ユニバース

ケン・ショウキュウ

代表取締役

玄 丞



POROUS POLYVINYL ALCOHOL HYDROGEL MICROSPHERE

Patent Number: JP62045637
Publication date: 1987-02-27
Inventor(s): GEN JIYOUKIYUU; others: 01
Applicant(s): BIO MATERIARU YUNIBAASU:KK
Requested Patent: JP62045637
Application Number: JP19850186469 19850824
Priority Number(s):
IPC Classification: C08J9/28
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: The titled microspheres of a high strength, a high modulus and a high water content, obtained by freezing an aqueous PVA solution in the form of water drops dispersed in a specified dispersing medium and crystallizing the polymer at a low temperature.

CONSTITUTION: An aqueous PVA solution kept in the form of water drops is obtained by pouring an aqueous solution containing 5-40wt% PVA of a degree of saponification $\geq 95\text{mol\%}$ and an average degree of polymerization $\geq 1,000$ into a dispersing medium such as a water-immiscible organic solvent (e.g., benzene) or an oil (e.g., silicone oil) with agitation at a speed of 200rpm. This aqueous PVA solution is frozen by cooling to -5 deg.C or below for at least 5hr, and the polymer phase of PVA is isolated to obtain a frozen-phase molecular structure. This structure is left standing at 0-10 deg.C for at least 10hr to crystallize the polymer phase. In this way, high-strength, high-water content, porous PVA gel microspheres of a diameter of 0.1μm-1mm, a pore diameter of 0.01-50μm, a water content of 40-95wt% and a compressive strength $\geq 10\text{kg/cm}^2$ are obtained.

Data supplied from the esp@cenet database - I2